



## AUSLEGESCHRIFT

1 226 745

Deutsche Kl.:

30 i - 3

Nummer:

1 226 745

Aktenzeichen:

H 45531 IV a/30 i

Anmeldetag:

19. April 1962

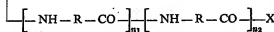
Ansetztag:

13. Oktober 1966

1

Gegen den mikrobiellen Verderb finden in der Lebensmittelservierung verschiedene chemische Stoffe, wie z. B. Benzoesäure und deren Salze, Sorbinsäure und deren Salze und Hexamethylentetramin, ausgedehnte Anwendung. Da diese Stoffe mit der Nahrung in den Organismus gelangen und sich dort anreichern können, ohne daß man ausreichende Kenntnisse der möglichen toxischen Wirkungen besitzt, erweckt deren Anwendung zur Lebensmittelservierung Bedenken: Es sind auch hochmolekulare Konservierungsmittel bekanntgeworden, die praktisch untöxisch sind. Derartige Konservierungsmittel haben jedoch den Nachteil, daß sie nicht breit genug wirksam sind, d. h. nicht eine genügend große Zahl von verschiedenen Mikroorganismen am Wachstum verhindern können. Außerdem besitzen sie die üblichen Nachteile hochmolekularer Substanzen, indem sie schwer löslich und schwierig zu reinigen sind.

Diese Nachteile werden durch das erfindungsgemäße Konservierungs- und Desinfektionsmittel beseitigt. Dieses ist dadurch gekennzeichnet, daß es ein Peptid der allgemeinen Formel



worin  $n_1$  und  $n_2$  für 0 oder 1 stehen, X eine Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Monoalkylamino-, Dialkylamino- oder Hydrazinogruppe darstellt und die Symbole R je einen von der  $\alpha$ -Amino- und der Carboxylgruppe befreiten Rest einer  $\alpha$ -Aminocarbonsäure bedeutet, wobei mindestens einer der R-Reste eine Aminogruppe enthält und wobei mindestens eine Aminogruppe des Moleküls einen Acylrest einer langkettigen gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Carbonsäure trägt oder das Symbol X einen Monoalkyl- oder Dialkylaminorest mit einem langkettigen Alkylsubstituenten bedeutet oder ein Säureadditionssalz davon enthält.

Wie ersichtlich, umfaßt die vorstehende Formel Di-, Tri- und Tetrapeptide, die sich von  $\alpha$ -Aminocarbonsäuren, wie Serin, Phenylalanin, Tyrosin, Leucin, ableiten. Mindestens eine der Aminosäuren im Molekül muß basisch sein, wie Lysin, Arginin, Ornithin,  $\alpha$ , $\gamma$ -Diaminobuttersäure,  $\alpha$ , $\beta$ -Diaminopropionsäure. Die durch die Symbole R dargestellten Reste können sich von gleichen oder verschiedenartigen  $\alpha$ -Aminocarbonsäuren ableiten. Im Molekül muß mindestens ein langkettiger Rest vorhanden sein. Vor allem aus ökonomischen Gründen ist es zweckmäßig, daß nur ein derartiger langkettiger N-Acyl- oder N-Alkylrest im

## Konservierungs- und Desinfektionsmittel

Anmelder:

F. Hoffmann-La Roche &amp; Co. Aktiengesellschaft, Basel (Schweiz)

Vertreter: Dr. Dr. J. R. W. T. T. Dr. J. N. D. R. R. Dr. G. Schmitt, Rechtsanwalt, Lörrach (Bad.), Friedrichstr. 3



Als Erfinder benannt:

Dr. Urs Gloor, Riehen;

Dr. Rolf Studer, Neuallschwil;

Dr. Peter Quitt, Basel;

Dr. Karl Vogler, Riehen (Schweiz)

Beanspruchte Priorität:

Schweiz vom 1. Juni 1961 (6366),

vom 1. Dezember 1961 (13 988)

2

Molekül vorhanden ist. Aus denselben Gründen ist es von Vorteil, wenn ein Dipeptid und als Aminosäure Lysin Verwendung findet. Die langkettigen Acyl- und Alkylreste weisen mindestens 10, insbesondere 10 bis 20 Kohlenstoffatome auf, wie z. B. der Undeconyl-, Lauryl-, Palmitoyl- oder Stearylrest. Damit beim fermentativen Abbau essentielle Abbauprodukte entstehen, ist es notwendig, daß das verwendete Peptid aus L-Aminosäuren aufgebaut ist.

Besonders bevorzugte Verbindungen sind z. B. die folgenden: N<sup>\*</sup>-Palmitoyl-L-lysyl-L-lysin, L-lysyl-N<sup>\*</sup>-palmitoyl-L-lysin, N<sup>\*</sup>-Palmitoyl-L- $\alpha$ , $\gamma$ -diaminobutyryl-L- $\alpha$ , $\gamma$ -diaminobuttersäure, L- $\alpha$ , $\gamma$ -Diaminobutyryl-L-N<sup>\*</sup>-palmitoyl-L- $\alpha$ , $\gamma$ -diaminobuttersäure, N<sup>\*</sup>-Palmitoyl-L-ornithyl-L-arginin, N<sup>\*</sup>-Palmitoyl-L-ornithyl-L-ornithin, N<sup>\*</sup>-Palmitoyl-L-arginyl-L-arginin und Ester, Amide und Hydrazide dieser Verbindungen.

Die Peptide der vorliegenden Erfindung zeichnen sich durch eine ausgezeichnete, breite Wirksamkeit sowohl gegen grampositive als auch gegen gramnegative pathogene und apathogene Bakterien sowie gegen Pilze, Algen und Hefen aus. Die Verbindungen sind andererseits sehr wenig toxisch, denn sie zersetzen sich unter der Einwirkung proteolytischer Enzyme, wobei essentielle Aminosäure oder diesen sehr nahestehende Produkte gebildet werden, die keinerlei anti-

bakterielle Wirksamkeit mehr entfalten. Bei diesen Verbindungen gibt es daher kein Rückstandsproblem. Sie sind relativ niedermolekular, können in chemisch einheitlicher und wohldefinierter Form erhalten werden und sind wasserlöslich.

Die Anwendungsbreite der Konservierungsmittel gemäß der vorliegenden Erfindung ist praktisch nicht beschränkt. Als Beispiele seien genannt: Fleisch, Fleischwaren, Fische, Fischpräserven (auch bei niederem pH-Wert), Meeresfrüchte (Shrimps usw.), Geflügel, Frischgemüse, frische Früchte (z. B. Bekämpfung des Befalles von Zitrusfrüchten mit Penicilliumpilzen), Fruchtäfte, Brot- und Backwaren, Schnittkäse sowie Tierfutter verschiedenster Art. Außer Lebens- und Futtermittel können auch andere von Mikroorganismen angreifbare Stoffe konserviert werden (z. B. Textilien, Leder).

Die Anwendung der Verfahrensprodukte als Konservierungsmittel erfolgt in an sich bekannter Weise. Man setzt die Mittel als solche z. B. als Pulver oder in Form einer wäßrigen Lösung, einer Emulsion, Dispersion oder auch in Form von Pasten oder Gelen den zu konservierenden Stoffen zu, vermischt erforderlichenfalls fein und sorgt dafür, daß das zu konservierende Gut zweckmäßig verschlossen bzw. verpackt wird. Für Spezialzwecke können die Stoffe auch dem Fisch- oder Wassser (z. B. bei Kartoffeln, Zwiebeln, Erdbeeren) oder dem Einwickelpapier zugesetzt werden. Die Stoffe können auch im Eis, welches zur Beisung von Fischen und anderen Meeresfrüchten dient, eingesetzt werden.

Auch eine kombinierte Anwendung der Konservierungsmittel nach der Erfindung mit anderen üblichen Konservierungsmaßnahmen ist möglich. So kann durch Verwendung der neuen Stoffe bei einer Hitzesterilisation die Dauer der Erhitzung erniedrigt werden. Eine kombinierte Anwendung mit einer Tieftemperaturlagerung kann z. B. beim Transport von Citrusfrüchten sowie bei Gefriertransporten zweckmäßig sein. Auch eine Kombination mit Chelatbildnern kann für spezielle Zwecke von Vorteil sein.

Die neuen Peptide der vorliegenden Erfindung können auch ganz allgemein als Desinfektionsmittel eingesetzt werden, sei es in der Lebensmittel- und Futtermittelindustrie, sei es für allgemeine hygienische Zwecke, in jedem Falle dort, wo eine Niedrighaltung der Keimzahl in Apparaten, Räumen usw. notwendig ist oder eine prophylaktische Wirkung gegen Kontamination mit Bakterien, Pilzen, Hefen und anderen niederen Mikroorganismen erzielt werden soll. Nur als Beispiel für die Anwendungsmöglichkeiten seien genannt: Fabrikations- und Lagergebäude sowie Apparaturen in Molkereien, Käsereien, Brauereien, Obstlagerhallen, Kartoffellager, Kühllhäuser, Wein- und Bierkellern, Konservenfabriken, Präservenfabriken, Melkmaschinen, Augenbekämpfung in Trinkwasserreservoirs und Schwimmbädern, Händedesinfektion, Verhinderung der Schimmelpilzbildung bei Tabak. Eine weitere Anwendungsmöglichkeit besteht in der Kosmetik als Desinfizienzien, z. B. im Rasierwasser oder als Zusatz zu Desodorantien.

Die Peptide gemäß der vorliegenden Erfindung können nach an sich bekannten Methoden der Peptidchemie, insbesondere gemäß der deutschen Patentschrift 1 184 770, hergestellt werden.

### Beispiel 1

Drei Erlenmeyerkolben wurden je mit 100 ml frisch gepreßtem Traubensaft beschickt. Ein Kolben der

Serie wurde als Kontrolle so belassen; der zweite Kolben erhielt einen Zusatz von N-Palmitoyl-L-lysyl-L-lysin-äthylesterdihydrochlorid, bis die Endkonzentration der Substanz 0,001% betrug, und im dritten Kolben wurde die Substanz bis zu einer Endkonzentration von 0,01% zugesetzt. Geschmack und Geruch blieben bei diesen Zusätzen unverändert. Die Kolben wurden mit einem Wattepfropfen verschlossen und bei Zimmertemperatur stehengelassen. Während der Inhalt des ersten Kolbens nach 4 Tagen stark in Gärung kam, begann die Gärung beim Traubensaft mit 0,001% Zusatz erst nach etwa 6 Tagen, und der Inhalt des Kolbens mit 0,01% Zusatz zeigte auch nach 14 Tagen keinerlei Gärungserscheinungen, und zwar war im Geruch und Geschmack von frischem Traubensaft nicht zu unterscheiden.

Analoge Resultate wurden mit Apfel- und Karottensaft erhalten.

### Beispiel 2

Drei Portionen von 80 g Hackfleisch wurden in sterile Gaze eingewickelt. Bei der ersten Portion wurde die Gaze mit sterilem Wasser angefeuchtet, bei der zweiten Portion mit einer 0,1%igen Lösung von N-Palmitoyl-L-lysyl-L-lysin-äthylesterdihydrochlorid und bei der dritten Portion mit einer 1%igen Lösung dieser Substanz (jeweils in sterilem destilliertem Wasser). Zwischen die Kontrollgruppe nach 2 Tagen bei Zimmertemperatur schuen unansehnlich wurde und der Geruch nach verdoerbnem Fleisch auftrat, behielten die zwei anderen Gruppen noch etwa 2 Tage ihre urspruengliche Farbe, und der Geruch nach verdoerbnem Fleisch war praekantisch nicht vorhanden.

35 In ähnlicher Weise, aber zusätzlich in Kunststoff-  
Folien verpackt (um eine Austrocknung zu vermeiden),  
wurden Schweineschnitzel und geschnittener Schinken  
geprüft. Es konnte auch bei diesen Produkten eindeu-  
40 tige festgestellt werden.

### Beispiel 3

Sechs Scheiben Schwarzbrot (Pumpenickel oder  
45 Rheinisches Vollkornbrot usw.) werden auf Glas-  
schalen ausgelegt. Zwei Scheiben werden mit 1 g Le-  
itungswasser, zwei Scheiben mit Leitungswasser und  
einem Zusatz von 0,1% N<sup>a</sup>-Palmitoyl-L-lysyl-L-lysin-  
äthylesterdihydrochlorid und die letzten zwei Scheiben  
50 mit Leitungswasser und einem Zusatz von 1%  
N<sup>a</sup>-Palmitoyl-L-lysyl-L-lysin-äthylesterdihydrochlorid  
besprüht. Die Scheiben werden zusammen mit den  
Glasschalen in Polyäthylensäcke verpackt, um eine  
Ausstockung zu vermeiden, und bei Zimmertempe-  
55 rat aufbewahrt.

Nach 10 Tagen war die Probe, die mit dem Leitungswasser gesprüht wurde, vollständig verschimmelt, während sich auf den Brotscheiben, die mit der 0,1%igen Lösung behandelt wurden, nur wenige begrenzte Schimmelpilzkulturen zeigten und die Brotscheiben, die mit der 1%igen Lösung behandelt wurden, überhaupt keine sichtbare Veränderung zeigten.

### Beispiel 4

28 Orangen wurden mit je zehn Nadelstichen verletzt, um das Eindringen von Mikroorganismen zu erleichtern. Anschließend wurden je sieben Orangen

während 1 Minute in eine der drei folgenden Lösungen getaucht:

1. Wasser + 1% Polyoxyäthylensorbitanmonooleat,
2. Wasser + 1% Polyoxyäthylensorbitanmonooleat + 0,1 % N<sup>α</sup>-Palmitoyl-L-lysyl-L-lysin-äthylesterdihydrochlorid,
3. Wasser + 1% Polyoxyäthylensorbitanmonooleat + 1% N<sup>α</sup>-Palmitoyl-L-lysyl-L-lysin-äthylesterdihydrochlorid.

Nach dem Abtropfen wurden die 21 Orangen gleichmäßig mit einer Suspension von Sporen besprüht, die von einer schimmelig gewordenen Orange stammten. Die Orangen wurden dann gruppenweise in mit Wasser angefeuchtetes Papier eingewickelt. Die restlichen sieben Orangen wurden mit obiger Lösung Nr. 1 behandelt und in Papier eingewickelt, das an Stelle von Wasser mit der obigen Lösung Nr. 3 angefeuchtet worden war. Die Früchte wurden bei Zimmertemperatur gelagert und durch Einhüllen mit Kunststoffolie am Austrocknen gehindert. Die Ergebnisse werden in der folgenden Tabelle festgehalten:

Tage nach Versuchsbeginn	Gruppe I Früchte mit Lösung 1 behandelt; Papier, Wasser	Gruppe II Früchte mit Lösung 2 behandelt; Papier, Wasser	Gruppe III Früchte mit Lösung 3 behandelt; Papier, Wasser	Gruppe IV Früchte mit Lösung 1 behandelt; Papier, Lösung 3
0	—	—	—	—
3	4 +	1 +	2 + +	—
4	4 + +; 2 +	2 + +; 2 +	3 + +; 2 +	1 +
5	6 + +; 1 +	3 + +; 2 +	3 + +; 2 +	2 +
6	7 + +	4 + +; 3 +	5 + +; 2 +	1 + +; 1 +
10	7 + +	7 + +	7 + +	3 + +; 1 +

Die Ziffern bedeuten die Anzahl der befallenen Orangen.

+ = Wenig Schimmel. ++ = Viel Schimmel.

#### Beispiel 5

100 g 50%iger Äthylalkohol werden mit 1 g Panthenol und 0,001 g N<sup>α</sup>-Palmitoyl-L-lysyl-L-lysin-äthylesterdihydrochlorid versetzt. Man erhält ein Haarwasser mit besonders guter desinfizierender Wirkung.

#### Beispiel 6

100 g 50%iger Äthylalkohol werden mit 0,05 g Panthenol und 0,05 g N<sup>α</sup>-Palmitoyl-L-lysyl-L-lysin-äthylesterdihydrochlorid versetzt. Man erhält ein Rasierwasser mit sehr guten desinfizierenden Eigenschaften.

#### Beispiel 7

19 ml weißer Traubensaft wurden jeweils in einem 50-ml-Erlenmeyerkolben mit je 1 ml einer konzentrierten Lösung des angegebenen Konservierungsmittels versetzt, so daß die Endkonzentration die in der Tabelle angegebenen Werte erreichte. Um die Gärung zu erleichtern, wurde pro Gefäß 0,1 ml einer 10%igen Bäckerhefuspension in Wasser zugegeben (d. h. 10 mg Hefe pro Ansatz). Die Gärung wurde nach Lagerung bei Raumtemperatur (etwa 20°C) nach 1, 2, 3 und 4 Tagen bewertet.

Konservierendes Mittel	Tage	Endkonzentration des Konservierungsmittels in %			
		0,05	0,01	0,005	0,001
N <sup>α</sup> -Palmitoyl-L-lysyl-L-lysin-amid-dihydrochlorid .....	1	—	—	+	+
	2	—	—	+	+
	3	—	+	++	++
	4	—	+++	+++	+++
N <sup>α</sup> -Palmitoyl-L-ornithyl-L-arginin-methylesterdihydrochlorid	1	—	—	+	+
	2	—	+	++	++
	3	—	++	+++	+++
	4	—	+++	+++	+++
N <sup>α</sup> -Palmitoyl-L-ornithyl-L-ornithin-methylesterdihydrochlorid	1	—	—	+	+
	2	—	+	++	++
	3	—	+	++	++
	4	—	++	+++	+++
N <sup>α</sup> -Palmitoyl-L-lysyl-L-lysin-äthylesterdihydrochlorid .....	1	—	—	—	+
	2	—	—	+	++
	3	—	—	++	++
	4	—	+	+++	+++
L-Lysyl-L-lysin-hexadecylamid-trihydrochlorid .....	1	—	—	—	+
	2	—	—	+	++
	3	—	+	+	+++
	4	—	+	++	+++
N <sup>α</sup> -Palmitoyl-L-lysyl-L-leucin-methylesterhydrochlorid .....	1	—	—	—	—
	2	—	—	—	—
	3	—	—	—	+
	4	—	—	+	++

Kontrollansätze	Tage	Erster Ansatz	Zweiter Ansatz
Zwei Kontrollansätze mit Zusatz von 1 ml destilliertem Wasser und 0,1 ml Hefesuspension	1	—	—
	2	+++	+++
	3	+++	+++
	4	+++	+++

Legende: — = keine Gärung    ++ = starke Gärung  
 + = schwache Gärung    +++ = sehr starke Gärung

### Beispiel 8

19 ml frisch gepreßter Orangensaft wurden in einem 50-ml-Erlenmeyerkolben jeweils mit je 1 ml einer konzentrierten Lösung des angegebenen Konser-

vierungsmittels versetzt, so daß die Endkonzentration die in der Tabelle angegebenen Werte erreichte. Die Schimmelbildung wurde nach der Lagerung bei Raumtemperatur (etwa 20°C) nach 2, 3, 7 und 9 Tagen bewertet.

Konservierende Mittel	Tage	Endkonzentration des Konservierungsmittels in ‰			
		0,05	0,01	0,005	0,001
N <sup>6</sup> -Palmitoyl-L-lysyl-L-tyrosin-amid-dihydrochlorid	3	—	—	—	—
	5	—	—	—	—
	7	—	—	—	—
	9	—	+	++	+++
N <sup>6</sup> -Palmitoyl-L-ornithyl-L-arginin-methylester-dihydrochlorid	3	—	—	+	+
	5	—	—	+	++
	7	—	+	++	+++
	9	+	++	+++	+++
N <sup>6</sup> -Palmitoyl-L-ornithyl-L-ornithin-methylester-dihydrochlorid	3	—	—	—	+
	5	—	—	—	++
	7	—	—	+	++
	9	+	+	++	+++
N <sup>6</sup> -Palmitoyl-L-lysyl-L-tyrosin-äthylester-dihydrochlorid	3	—	—	—	—
	5	—	—	—	—
	7	—	—	—	—
	9	—	—	+	++
L-Lysyl-L-tyrosin-hexadecylamid-trihydrochlorid	3	—	—	+	+
	5	—	—	+	+
	7	—	+	+	++
	9	—	++	+++	+++
N <sup>6</sup> -Palmitoyl-L-lysyl-L-leucin-methylesterhydrochlorid	3	—	+	+	+
	5	—	+	+	++
	7	—	+	++	+++
	9	+	++	+++	+++

Kontrollansätze	Tage	Erster Ansatz	Zweiter Ansatz
Zwei Kontrollansätze mit Zusatz von 1 ml destilliertem Wasser	3	—	+
	5	+	++
	7	++	+++
	9	+++	+++

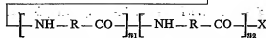
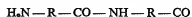
Legende: — = keine Schimmelbildung.  
 + = wenig Schimmel (bis etwa 10% der Oberfläche bedeckend).  
 ++ = viel Schimmel (etwa 50% der Oberfläche bedeckend).  
 +++ = sehr viel Schimmel (100% der Oberfläche bedeckend).

Die Zulässigkeit der erfindungsgemäßen Verwendung der Peptide zur Konservierung von Lebensmitteln, die für den Verbrauch im Inland bestimmt sind, richtet sich nach den Lebensmittelgesetzen.

### Patentansprüche:

1. Konservierungs- und Desinfektionsmittel, dadurch gekennzeichnet, daß es ein

Peptid der allgemeinen Formel



worin  $n_1$  und  $n_2$  für 0 oder 1 stehen, X eine Hy-

droxy-, Alkoxy-, Amino-, Monoalkylamino-, Di-  
alkylamino- oder Hydrazinogruppe darstellt und  
die Symbole R je einen von der  $\alpha$ -Amino- und der  
Carboxylgruppe befreiten Rest einer  $\alpha$ -Amino-  
carbonsäure bedeutet, wobei mindestens einer der  
R-Reste eine Aminogruppe enthält und wobei  
mindestens eine Aminogruppe des Moleküls einen  
Acylrest einer langkettigen gesättigten oder unge-  
sättigten aliphatischen Carbonsäure von mindestens  
10 Kohlenstoffatomen trägt oder das Symbol X  
einen Monoalkyl- oder Dialkylaminorest mit einem  
langkettigen Alkylsubstituenten mit mindestens  
10 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder ein Säure-  
additionssalz davon enthält.

2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß es ein Dipeptid enthält.

3. Mittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch ge-  
kennzeichnet, daß die langkettigen Acyl- und Alkyl-  
reste insbesondere 10 bis 20 Kohlenstoffatome auf-  
weisen.

4. Mittel nach einem der vorhergehenden An-  
sprüche, dadurch gekennzeichnet, daß des Peptid  
nur einen langkettigen N-Acyl- oder N-Alkylrest  
enthält.

5. Mittel, nach einem der vorhergehenden An-  
sprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Amino-  
säuren optisch aktiv sind und insbesondere L- $\alpha$ -Kon-  
figuration aufweisen.

6. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, da-  
durch gekennzeichnet, daß das Peptid D- oder L-  
oder D,L-Lysin enthält.

7. Mittel nach einem der vorhergehenden An-  
sprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man N<sup>\*</sup>-Pal-  
mitoyl-L-Lysyl-L-lysin oder dessen Ester, Amid  
oder Hydrazid verwendet.

8. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, da-  
durch gekennzeichnet, daß man N<sup>\*</sup>-Palmitoyl-  
L-Lysyl-L-lysin oder dessen Ester, Amid oder  
Hydrazid verwendet.

9. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, da-  
durch gekennzeichnet, daß man N<sup>\*</sup>-Palmitoyl-  
L- $\alpha$ , $\gamma$ -diaminobutryl-L- $\alpha$ , $\gamma$ -diaminobuttersäure  
oder deren Ester, Amid oder Hydrazid verwendet.

10. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6,  
dadurch gekennzeichnet, daß man L- $\alpha$ , $\gamma$ -Diamino-  
butryl-L-Ny-palmitoyl-L- $\alpha$ , $\gamma$ -diaminobuttersäure  
oder deren Ester, Amid oder Hydrazid verwendet.

11. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6,  
dadurch gekennzeichnet, daß man N<sup>\*</sup>-Palmitoyl-  
L-ornithyl-L-arginin oder dessen Ester, Amid oder  
Hydrazid verwendet.

12. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6,  
dadurch gekennzeichnet, daß man N<sup>\*</sup>-Palmitoyl-  
L-ornithyl-L-ornithin oder dessen Ester, Amid oder  
Hydrazid verwendet.

13. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6,  
dadurch gekennzeichnet, daß man N<sup>\*</sup>-Palmitoyl-  
L-arginyl-L-arginin oder dessen Ester, Amid oder  
Hydrazid verwendet.

14. Mittel nach einem der Ansprüche 8 bis 14,  
dadurch gekennzeichnet, daß man den Methyl-  
oder Äthylester verwendet.

In Betracht gezogene Druckschriften:  
deutsche Patentschriften Nr. 856 042, 862 477,  
884 991;  
deutsche Auslegeschrift Nr. 1 041 627;  
USA-Patentschrift Nr. 2 689 170;  
Journal of Dental Research, 1953, S. 94;  
Chemical Abstracts, Vol. 44, S. 1564 h und 1565 i.